ITEM 318 : PRINCIPES DE BON USAGE DU MÉDICAMENT ET DES THÉRAPEUTIQUES NON MÉDICAMENTEUSES

EVALUATION DES MEDICAMENTS

Bon usage du médicament = utilisation du bon médicament à la bonne dose pour la bonne durée au bon patient en fonction de la maladie à traiter et du terrain
- 3 facteurs : - **Bon diagnostic** et **bonne évaluation pronostique** : décision thérapeutique adaptée
- Choix d'un traitement prenant en compte les **caractéristiques du malade**
- **Respect des AMM** et **recommandations officielles**

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bases scientifiques			- **Qualité pharmaceutique** : composition et conditionnement du produit, contrôle de la qualité et du respect des bonnes pratiques de fabrication - **Efficacité** : prouvée par des essais cliniques dans une indication et une population bien définie → essai randomisé contrôlé en double aveugle en supériorité vs placebo ou en supériorité ou non infériorité vs traitement de référence - **Sécurité** : toxicologie préclinique, sécurité et effets indésirables lors des essais cliniques
Procédures d'AMM			= **Nationale** ou **européenne** - **AMM européenne** (majorité des nouveaux médicaments) : évaluation par **l'*European Medicines Agency* (EMA)** de Londres à partir d'un dossier commun évalué par 2 pays rapporteurs - **AMM nationale** : évaluation par l'**ANSM** - **Extension d'une AMM nationale à une AMM européenne** : **principe de reconnaissance mutuelle** (le pays ayant donné une AMM nationale présente le médicament devant d'autres pays), avec liste de pays européens possiblement partielle, au choix de l'industriel
Résumé des Caractéristiques du Produit			- **Forme** et **présentation** du médicament - **Composition quantitative** et **qualitative** (dont excipients) - **Indication(s) reconnue(s)** - **Posologie** et **mode d'administration** (dans différentes populations ou sous-populations) - **Contre-indications absolues** ou **relatives** - **Mises en garde** et **précautions d'emploi** - **Interactions médicamenteuses** : contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi ou simplement à prendre en compte - Effet du médicament sur la **fertilité**, la **grossesse**, **l'allaitement** - **Effets indésirables** (avec leur fréquence et gravité) - Risques et symptômes des **surdosages** et conduite à tenir - Donnes de **pharmacodynamie** et **pharmacocinétique** - Incompatibilités, modalités de conservation, modalités de prescription, délivrance, prise en charge - Coordonnées du laboratoire titulaire de l'AMM
Mentions légales hors RCP	**Notice patient**		**=** Ecrite en langage clair et facilement compréhensible - Indications, posologie, modalités d'usage, précautions, contre-indications, effets indésirables, CAT en cas de problème et titulaire de l'AMM
	Boîte		- Nom du médicament, DCI, dosage, nombre d'unités, code barre ou datamatrix, liste I, II ou non listé, date de péremption, mentions légales (ne pas dépasser la dose prescrite, ne pas laisser à portée des enfants…), titulaire de l'AMM - Pictogramme conduite : . **Triangle jaune** niveau 1 = soyez prudent . **Triangle orange** niveau 2 = soyez très prudent . **Triangle rouge** niveau 3 = ne pas conduire
Autres rôles de l'ANSM	Commission d'Evaluation initiale du rapport bénéfice/risque		- Evaluation des nouvelles AMM - Prescription médicale obligatoire (PMO « uniquement sur ordonnance ») ou facultative (PMF) - Conditions de délivrance : . **Liste I** : ordonnance obligatoire, sans renouvellement . **Liste II** : ordonnance obligatoire, possibilité de renouvellement - **Réservé à l'usage hospitalier** : prescription initiale seulement ou toute prescription - **Prescription réservée à certains médecins spécialistes** - **Surveillance particulière** imposée lors du traitement
	Commission de réévaluation du rapport bénéfice/ risque		= Ré-analyse d'une AMM ancienne selon les données post-AMM d'efficacité et de sécurité - Modification de la RCP, des conditions de prescription et de délivrance - En cas d'éléments de sécurité nouveaux et inquiétants : **suspension d'AMM** (dans l'attente d'une décision, généralement européenne)

<table>
<tr><td rowspan="3">AUTORISATION TEMPORAIRE</td><td colspan="2">Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) : donnée pour un médicament n'ayant pas encore l'AMM, sur la demande de la firme ou de certains prescripteurs : évaluée par la Commission d'Evaluation initiale du rapport bénéfice/risque de l'ANSM
- Moyens d'accéder aux médicaments innovants dans l'attente du franchissement des étapes administratives de l'AMM
- Conditions :
. Médicament d'une pathologie grave à pronostic rapidement défavorable
. Absence d'alternative ou de médicament ayant déjà une AMM
. Preuves sérieuses et concordantes d'un rapport bénéfice/risque favorable
- Prix : gratuit ou payant, réajusté a posteriori en fonction du prix fixé après l'AMM
➙ Procédure exceptionnelle</td></tr>
<tr><td>ATU nominative</td><td>= ATU individuelle donnée pour un seul patient ➙ à la demande du prescripteur
- Utilisation ponctuelle par le patient après analyse du dossier médical</td></tr>
<tr><td>ATU de cohorte</td><td>= ATU pour l'ensemble des malades correspondant à l'indication dans l'attente de l'AMM ➙ à la demande de la firme
- Nécessite des données cliniques solides montrant l'efficacité du médicament
- Possibilité d'accès pour tous les malades, avec recensement (suivi des données thérapeutiques et de pharmacovigilance du produit)
- Notice et information fournies par la firme aux professionnels de santé</td></tr>
<tr><td>RTU</td><td colspan="2">= Recommandation Temporaire d'Utilisation : recommandations officielles permettant l'utilisation d'un médicament déjà commercialisé avec AMM dans une indication n'ayant pas l'AMM, à la vue de données d'efficacité et de sécurité
- Autorisation officielle donnée par la Commission d'Evaluation du rapport bénéfice/risque pour l'utilisation hors AMM
- Utilisation possible à une autre posologie ou pour une autre durée
- Intérêt : absence d'alternative thérapeutique, urgence médicale, pathologie à haute morbi-mortalité, coût</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Médicament financé hors T2A</td><td colspan="2">= Tarification supplémentaire en dehors d'une tarification à l'activité (« hors T2A » ou « en sus de GHS »)
- Pour des médicaments innovants et très coûteux, dont le prix n'est pas inclus dans la tarification à l'activité du séjour (Groupe Homogène de Séjour) : liste établie par le Conseil de l'Hospitalisation
- Utilisation contrôlée, dans des indications reconnues, engageant la responsabilité des médecins</td></tr>
<tr><td>Evaluation du bon usage selon le niveau de preuve</td><td>- Groupe 1 : indication reconnue dans le cadre de l'AMM
- Groupe 2 : indication reconnue à haut niveau de preuve et consensus, mais hors AMM
- Groupe 3 : contre-indication clairement démontrée du médicament
- Groupe 4 : niveau de preuve insuffisant pour recommander l'usage du médicament</td></tr>
<tr><td>Remboursement</td><td>- Systématique en cas de groupe 1 ou 2
- Possible en cas de groupe 4 : discussion au cas par cas
- Aucun remboursement en cas de groupe 3 : mauvaise utilisation</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Prescription hors AMM</td><td>Encadrée</td><td>- Autorisation Temporaire d'Utilisation
- Recommandation Temporaire d'Utilisation
- Prescription de médicaments hors T2A : groupe 2 ± groupe 4</td></tr>
<tr><td>Non encadrée</td><td>= Cas particulier : médicament possiblement efficace chez un patient isolé, dans une situation atypique, au vue des données de la littératures
- Sur décision du prescripteur
- En cas d'échec ou d'effet indésirable : ne peut être imputé au prescripteur en cas de décision appuyée sur des données de littératures, si le patient a été clairement informé et que les traces de l'information et de la recherche bibliographique figurent dans le dossier du patient
- Remboursement selon le choix de la Sécurité Sociale
➙ N'engage la responsabilité du prescripteur (illégal) seulement si prescrit en contexte d'imprudence ou d'ignorance, ne s'appuyant pas sur des données de la science ou non correctement expliqué au patient</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Médicaments essentiels</td><td colspan="2">= Répond à un besoin thérapeutique, diagnostique ou de prévention prioritaire pour une population
- Médicaments permettant de répondre aux besoins prioritaires de santé publique, visant principalement des pathologies graves et répandues
- Liste des médicaments essentiels de l'OMS : 2 listes (pour l'enfant et pour l'adulte), mise à jour tous les 2 ans</td></tr>
<tr><td>Evaluation</td><td>➙ Basé sur des résultats d'essai clinique prouvant une efficacité et une sécurité d'emploi suffisante
- Effet clinique significatif = effet d'intensité suffisante pour améliorer la survie ou diminuer la sévérité ou la durée de symptôme afin de juger l'état du patient comme amélioré
- Progrès thérapeutique significatif = différence d'efficacité significative basée sur des critères objectifs : permet l'établissement de consensus internationaux de stratégies thérapeutiques</td></tr>
<tr><td>En France</td><td>= Evaluation par la Commission de Transparence de la HAS
- Service Médical Rendu (SMR) : évaluation de l'efficacité, de la tolérance et l'intérêt de santé publique
- Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) : progrès thérapeutique en terme de bénéfice clinique</td></tr>
</table>

SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) = adaptation individuelle des doses et/ou de la chronologie de prise du médicament afin d'optimiser les effets thérapeutiques → ↗ l'efficacité thérapeutique et ↘ le risque d'effet indésirable

Modalités	Médicaments concernés		- **Efficacité non mesurable facilement à l'examen clinique**, ou **seulement à distance** - **Relation entre dose administrée et efficacité variable** (pour un médicament dont l'efficacité dépend de la concentration plasmatique) : variations interindividuelles ou intra-individuelle (pour un même patient au cours du temps) de la pharmacocinétique, pour des raisons génétiques (polymorphisme génétique CYP450…), d'interaction médicamenteuse et/ou de volumes de distributions modifiés (obésité, personne âgée, nouveau-né, grand brûlé, patient de réanimation…)
	Moyens de surveillance	Pharmaco-cinétique	L'administration d'une même dose d'un médicament ne donne pas forcément la même concentration plasmatique en fonction du patient = Mesure de **concentration plasmatique** : - **Technique automatisée** (résultat rapides < 3h) : **colorimétrie**, **immuno-enzymologie** - **Technique manuelle** (résultats longs) : **chromatographie**, **spectrométrie de masse** → Les prélèvements à but de dosage de concentration plasmatique de médicament se font habituellement sur tubes secs ou héparinés en verre, sans gel séparateur
		Pharmaco-dynamique	= Mesure d'une **activité biologique** : d'une enzyme (G6PD, pseudocholinestérase…), d'un facteur (facteur Xa, IIa…) ou d'un paramètre biologique direct (INR…) → Lien plus direct avec l'effet thérapeutique
Conditions générales de suivi	Indication		- Nécessité de **contrôler l'effet d'un traitement en l'absence d'autres moyens de surveillance** : immunosuppresseur chez les greffés… - **Risque toxique important sans détection clinique précoce** du risque de surdosage : risque rénal ou auditif des aminosides… - **Risque d'échec thérapeutique sans détection clinique précoce du risque d'inefficacité thérapeutique** : vancomycine dans les infections sévères… - **Modification d'interactions médicamenteuses** ou **de posologie** - **Défaillance viscérale** rendant nécessaire le suivi de concentration plasmatique : rénale… - Investigation d'un **échec thérapeutique** ou d'un **effet toxique inexpliqué** - Nécessité de vérifier **l'observance**
	Règles		- Pour un traitement prolongé : dosage effectué **à l'équilibre = 5 demi-vies** → Raccourcit en cas d'une administration avec dose de charge → Rallongé en cas d'introduction d'un inducteur enzymatique - Horaire : - A **concentration résiduelle minimale** (majorité) : juste avant la prise suivante - A **concentration maximale** : au pic plasmatique, variable selon la voie d'administration
Exemples	**Antibiotique**	Efficacité temps-dépendante	= Nécessite le maintien d'une concentration plasmatique à une valeur ≥ CMI pendant un temps prolongé : **glycopeptide** (**vancomycine**)… - Mesure de la concentration résiduelle : inefficacité si < CMI
		Efficacité concentration-dépendante	= Nécessite une concentration maximale pour être efficace, puis une concentration résiduelle basse pour ne pas entraîner de toxicité : **aminoside**… - Mesure de la concentration maximale (30 minutes après injection IVL) : efficacité si concentration suffisante - Mesure de la concentration résiduelle : toxicité si > seuil
	Pharmaco-génétique		= Détermination des caractéristiques génétiques d'un patient modifiant la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie afin d'assurer l'utilisation optimale d'un médicament - **Phénotype** = détermination indirecte (majorité des cas) : protéine réceptrice spécifique à la surface des cellules cancéreuses, paramètre pharmacocinétique (acétyleurs lents ou rapides et isoniazide…) - **Génotype** = détermination directe (rarement utilisé actuellement)

ETAPES DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE

- Processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes ayant pour but l'utilisation appropriée, sécurisée et efficiente du médicament → objectif prioritaire inscrit dans l'ensemble des démarches nationales

<table>
<tr><td rowspan="5">PEC dans les établissements de santé</td><td>Les étapes</td><td colspan="3">- Prescription, préparation, dispensation, approvisionnement, transport, stockage, administration, information du patient, surveillance du TTT</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Schéma des différents acteurs</td><td>Acteur</td><td>Rôle</td><td>Enregistrement actes</td></tr>
<tr><td>Professionnel médical</td><td>Prescription</td><td></td></tr>
<tr><td>Pharmacien</td><td>Dispensation</td><td>Prescription validée</td></tr>
<tr><td>Infirmier/Professionnel médical/Patient</td><td>Administration</td><td>Prescription validée
CR infirmier dans le dossier du patient</td></tr>
<tr><td>Indicateurs bonne prise en charge médicamenteuse</td><td colspan="3">- Indice composite du bon usage des ATB
- Tenue dossier patient
- Date d'envoi courrier de fin d'hospitalisation
→ Bonne organisation du circuit entraine réduction risques iatrogènes et coûts des soins</td></tr>
<tr><td rowspan="2">PEC lors de soins ambulatoires extrahospitaliers</td><td>Aspects généraux</td><td colspan="3">- Fonction prescription médicamenteuse par le médecin ambulatoire
- Etapes de la prise en charge médicamenteuse ne diffère pas de celle de l'hôpital</td></tr>
<tr><td>Spécificités prise en charge → observance +++</td><td colspan="3">- Etapes assurées par la pharmacie de ville
- Observance thérapeutique → capacité du patient à respecter plus de 80% de la prescription de soins, est plus difficile à évaluer en ville qu'à l'hôpital
- Observance améliorée si prise en compte facteurs psychosociaux, information du patient et éducation thérapeutique adaptée.
- Avant prescription TTT, le médecin doit prendre en compte les caractéristiques (taille, poids, IMC), les ATCD médicochirurgicaux, l'historique médicamenteux et le contexte socio-économique du patient
- Risques identifiés comme pouvant entrainer des erreurs : prescription orale, absence coordonnées prescripteur, mauvaise identification patient, prescription illisible, mauvais choix médicament, surveillance TTT non précisée.</td></tr>
</table>

SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES

- **Effet indésirable** = effet nocif et non voulu des médicaments
- **Effet indésirable grave** = entraînant le décès ou la mise en jeu du pronostic vital, une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, une séquelle, une invalidité ou une anomalie congénitale
- **Effet indésirable inattendu** = non mentionné dans le RCP

Pharmacovigilance	- **Pharmacovigilance** = surveillance permanente des effets indésirables des médicaments afin d'identifier les risques non détectés lors des essais cliniques (population sélectionnée, nombre de patients limité, durée limitée) : repose sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les patients	
	Professionnel de santé	- **Obligation de déclarer tout effet indésirable** au **Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)**, particulièrement les effets indésirables graves et les effets indésirables inattendus, y compris les mésusages, abus et erreurs médicamenteuses
	Patients	- **Notification possible** des effets indésirables au CRPV
	Autorités sanitaires	- **Rassemblement de tous les cas notifiés** dans une base de données de l'ANSM puis de l'EMA (base européenne de pharmacovigilance ***Eudravigilance***) - **Détection des risques**, notamment rares, non préalablement identifiés - **Reconsidération du rapport bénéfice/risque** si besoin : restriction d'usage du médicament (nouvelle contre-indication, précaution d'emploi), voire suspension d'AMM - **Communication sur les risques identifiés** : courrier aux prescripteurs, site internet… ➞ Les médicaments faisant l'objet d'une **surveillance européenne renforcée** sont indiqués par un **triangle noir inversé** sur le RCP et la notice
Evaluation des effets indésirables	Imputabilité	= Estimation du lien de causalité pouvant exister entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable - **Critères chronologiques** : délai d'apparition, évolution de l'effet, ré-administration éventuelle - **Critères sémiologiques** : facteurs favorisants, autre explication possible, sémiologie évocatrice, réaction au point d'injection ou site d'application, examens complémentaires en faveur - Complété par les **données de la littérature**
	Etude de pharmaco-épidémiologie	= Mesure de l'association entre l'introduction d'un médicament dans une population et la survenue d'effets indésirables : quantification de l'importance de l'association entre médicament et effet indésirable (risque relatif ou odds ratio) - **Etude de cohorte** : étude prospective comparant une population exposée au médicament à une population semblable non exposée au médicament - **Etude cas-témoin :** étude rétrospective comparant une population présentant l'effet indésirable à une population ne présentant pas d'effet indésirable ➞ seule utilisable en cas d'effet indésirable rare ➞ Ne peut être déterminé par un essai clinique réalisé uniquement dans ce but (non éthique)
Dépendance	= Principaux médicaments : **morphinique, antidépresseur, anaboligènes, benzodiazépines, barbituriques, antihistaminique, anticholinergique, anorexigène**	
	Dispositifs de déclaration	= Déclaration des cas d'abus grave et de pharmacodépendance grave liés à la prise de substances ou plantes à effet psychoactif ou de tout autre médicament - **Obligatoire pour les médecins** : **notification anonyme** à **l'ANSM**, transmise au **Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmaco-dépendance** (**CEIP)**